



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

FLORE

Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

La diagnostica strumentale e di laboratorio e management nell'Unexplained Recurrency Loss.

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

La diagnostica strumentale e di laboratorio e management nell'Unexplained Recurrency Loss / M. Elisabetta Coccia; Fiamma Cammilli; Francesca Rizzello; Chiara Riviello; Jasmine Abdulcadir; Giorgio Mello.. - STAMPA. - (2007), pp. ---. (Intervento presentato al convegno Atti della società Italiana di Ginecologia e Ostetricia - Vol LXXXIII, 83° Congresso nazionale SIGO, Donna e Ambiente, 14-17 October, Napoli, 2007.).

Availability:

This version is available at: 2158/782118 since:

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

LA DIAGNOSTICA STRUMENTALE E DI LABORATORIO E MANAGEMENT NELL'UNEXPLAINED RECURRENCE LOSS

M. Elisabetta Coccia, Fiamma Cammilli, Francesca Rizzello, Chiara Riviello, Jasmine Abdulcadir, Giorgio Mello

Dipartimento di Ginecologia Perinatologia e Riproduzione Umana Università degli Studi di Firenze

L'aborto spontaneo è tra le più frequenti complicanze dell'inizio della gravidanza con un'incidenza di circa il 15-20% su tutte le gravidanze. La maggioranza degli aborti avviene precocemente, prima della 12° settimana di gestazione e meno del 5% dopo la rilevazione del battito cardiaco embrionale. Con il termine di poliabortività si indica, a seconda delle definizioni esistenti, la perdita precoce di 2 o più gravidanze (ACOG 2001) o di 3 o più gravidanze (RCOG 2003) clinicamente diagnosticate. Solo una parte delle donne poliabortive ha una causa costante e ricorrente degli aborti e, tra i fattori di rischio, quelli indipendenti per la previsione di un successivo aborto sono l'età materna (il rischio cresce bruscamente dopo i 35 anni salendo dal 9% dei 20-24 anni al 75% a partire dai 45 anni) e il numero di precedenti aborti (il rischio di un secondo aborto è del 24%, di un terzo del 26%, di un quarto del 32% e successivamente il rischio si aggira intorno al 40%). All'aumentare del numero di aborti la prevalenza di anomalie cromosomiche diminuisce e la possibilità di una causa materna ricorrente aumenta.

L'approccio con una paziente poliabortiva deve seguire tempi e modalità ben precisi. Secondo il RCOG (2003) è opportuno iniziare le indagini diagnostiche solo dopo il terzo aborto consecutivo. Nel caso in cui, invece, l'età materna sia avanzata (> dei 35-37 anni) e sia stato documentato un precedente aborto è consigliato iniziare l'iter diagnostico già dopo il secondo aborto (Stephenson 2007).

L'iter diagnostico è finalizzato ad individuare le cause conosciute di poliabortività, tenendo conto che il 50% dei casi di poliabortività rimane senza una spiegazione diagnostica. La valutazione di una coppia abortiva inizia con la raccolta di un'anamnesi accurata. Il RCOG 2003 raccomanda di esplorare tutte le possibili eziologie di poliabortività e di seguito riportiamo oltre i possibili fattori coinvolti anche le indagini essenziali per diagnosticarli:

1)Fattori Genetici

le coppie poliabortive devono essere sottoposte ad analisi del cariotipo su sangue periferico. In caso di anomalie, è necessario un consulto col genetista clinico.

2)Fattori Anatomici

Tutte le donne poliabortive dovrebbero essere sottoposte ad ecografia bidimensionale per valutare l'anatomia e la morfologia uterina.

L'Isterosaplingografia non viene considerato un test di screening di routine di anomalie uterine in quanto non è più sensibile dell'ecografia bidimensionale associata o meno alla sonoisterografia.

L'ecografia tridimensionale appare promettente dato che offre anche una classificazione del tipo di malformazione uterina. Potrebbe addirittura avviare alla isteroscopia e alla laparoscopia.

L'isteroscopia (ISC) rappresenta a tutt'oggi il gold standard sia per valutare la cavità uterina che per il trattamento chirurgico sia nei casi di malformazioni mulleriane che nei fibromi e polipi.

3)Fattori infettivi:

Lo screening per il complesso TORCH (toxoplasmosi, *others*: sifilide, virusi, Rosolia, CMV e HSV) non si è dimostrato utile nella diagnostica della poliabortività, mentre lo screening per il trattamento di vaginosi batteriche nelle gravidanze precoci di donne ad alto rischio può ridurre il rischio di parto prematuro o aborto tardivo.

5)Fattori endocrini

Lo screening di routine per diabete occulto e distiroidismi, con OGT (oral glucose tolerance) e test di funzionalità tiroidea in donne asintomatiche poliabortive non sono informativi.

Valutazioni della glicemia e del TSH, sono da suggerire in donne con aborti ricorrenti secondo Christiansen 2005 e Jauniaux 2006 dato che in presenza di disordini, questi devono essere riequilibrati.

Il riscontro di ovaio policistico non è di per sè predittivo di un aumentato rischio di futuro aborto tra le donne che ovulano e che hanno una storia di poliabortività.

Altri disordini endocrini come per esempio l'iperandrogenismo, il deficit di fase luteale, e l'iperprolattinemia sono associati a poliabortività quindi devono essere ricercati (Jauniaux 2006).

6) Fattori Immunitari

Fattori allo immuni

Il dosaggio dei NK e la misura delle citochine circolanti non viene considerato di routine. (Rai 2000)

I tests per l'HLA e per gli anticorpi citotossici antipaterni dovrebbero essere abbandonati.

Anticorpi antitiroide

Uno screening di routine degli anticorpi antitiroidei nelle donne con aborti ricorrenti non è raccomandato.

Tuttavia le donne positive per tali autoanticorpi sono a maggior rischio di ipotiroidismo subclinico e devono essere monitorate con periodico dosaggio di TSH e, eventualmente, fT4 (Christiansen 2005).

Anticorpi antifosfolipidi

Per diagnosticare una APS (Sindrome da anticorpi antifosfolipidi) è mandatorio che la paziente abbia riportato due tests positivi almeno a 6 settimane di distanza per il LAC (lupus anticoagulant) o l'ACA (anticardiolipina) IgG e/o IgM presenti ad alto o medio titolo. La APS è definita dall'associazione tra anticorpi antifosfolipidi (aPL) ed esito avverso di gravidanza o trombosi vascolare (criteri clinici).

Celiachia

Secondo Foschi i test per identificare gli anticorpi anti gliadina e anti endomisio dovrebbero essere inclusi nello screening di donne con poliabortività.

7) Difetti trombofilici ereditari

I difetti trombofilici ereditari quali la resistenza alla proteina C attivata (APCR), dovuta alla mutazione del fattore V Leiden; il deficit di proteina C/S e di ATIII; l'iperomocisteinemia (più comunemente dovuta al polimorfismo in posizione 677 del gene MTHFR, metil tetraidrofolato riduttasi) e la mutazione del gene della protrombina sono cause di trombosi sistemica e complicazioni gravidiche da depistare di routine.

Il basso outcome di gravidanze associato al fattore V Leiden e il rischio materno durante la gravidanza, giustificano lo screening di routine per il fattore V Leiden.

Management dell'unexplained recurrence loss.

Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare 221 coppie poliabortive identificando ove possibile la causa di aborto e valutando l'outcome di una eventuale gravidanza ottenuta dopo il completamento dell'iter diagnostico e terapeutico da noi utilizzato.

Materiali e metodi: Sono state prese in esame 221 coppie giunte all'Ambulatorio Concepimento Assistito e Gravidanze a Rischio (Dipartimento di Ginecologia – Università di Firenze) nel periodo tra febbraio 2003 e giugno 2007. Le donne esaminate avevano alle spalle una storia di

poliabortività, in particolare una storia di 2 o 3 aborti consecutivi o non consecutivi nel primo e/o secondo trimestre di gravidanza.

Ogni coppia è stata accuratamente studiata attraverso la raccolta sistematica dell'anamnesi di entrambi i partners e degli aborti pregressi attraverso una cartella clinica appositamente creata e attraverso gli esami diagnostici di laboratorio e strumentali previsti dalle Linee Guida del Royal College del 2003 e dalle pubblicazioni scientifiche di maggior evidenza. In particolare sono stati indagati i seguenti aspetti:

- 1) Fattori genetici: cariotipo di entrambi i partners
- 2) Fattori uterini: ecografia transvaginale, sonoisterosalpingografia, se necessario isteroscopia
- 3) Fattori endocrini e metabolici: dosaggio degli ormoni tiroidei, curva insulinemica e glicemica, dosaggi ormonali in fase follicolare precoce e in fase luteale, dosaggio della prolattina.
- 4) Fattori emocoagulativi : LAC, ACA, Omocisteina, Gene V, Gene II, ACE, APCR, prot C/S, PAI-1, anti beta 2GPI.
- 5) Fattori immunitari: anticorpi antitiroidei, screening della celiachia, ANA, ENA. fattori infettivi ematici e genitali.
- 6) Fattori ematici: Emocromo. Elettroforesi dell'Hb. Dosaggio della G6PDH.
- 7) Fattori infettivi: complesso TORCH, sierologie HBV, HCV, HIV, VDRL.

Infine le coppie sono state classificate in base alla sospetta causa di aborto. Nei casi in cui siano risultate eziologie note e correggibili, ogni donna è stata trattata e posta nelle migliori condizioni iniziali per la ricerca di una gravidanza.

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di riprodurre un ciclo fisiologico ottimale e verificare se vi fosse un miglioramento dell'outcome riproduttivo nell'aborto ricorrente.

Il protocollo del Centro prevedeva che le coppie avessero rapporti mirati periovulatori in cicli ecograficamente monitorizzati spontanei alternati a cicli farmacologicamente supportati con induzione dell'ovulazione attraverso l'assunzione di FSH ricombinante (Puregon® 50 UI, *Organon Italia*, 1 fiala i.m. al giorno dal III giorno del ciclo). Ad avvenuta ovulazione tutte le pazienti iniziavano la supplementazione della fase luteale con progesterone micronizzato (Prometrium, capsule vaginali molli 200 mg 1cp x 2, *Rottapharm*). Il monitoraggio ecografico è stato iniziato a partire dall'8°-9° giorno e in presenza di follicolo preovulatorio di 18-20 mm di diametro veniva somministrato hCG (Gonasi HP® 5000UI i.m. *Amsa*). Tre giorni dopo l'assunzione di hCG, ad ovulazione ottenuta, veniva valutata ecograficamente la presenza del corpo luteo. 4 giorni dopo la sospensione del progesterone, in caso di mancata mestruazione veniva eseguito il dosaggio delle beta-hCG. Se le beta-hCG risultavano positive veniva somministrato di nuovo il progesterone e dopo una settimana veniva ripetuto il dosaggio delle beta-hCG ed eseguito un controllo ecografico a 6 settimane di gestazione.

La paziente successivamente alla 12esima settimana gestazionale è stata indirizzata all'Ambulatorio di Medicina Prenatale e Gravidanze a Rischio.

In caso, invece, di comparsa della mestruazione veniva eseguito un nuovo ciclo di monitoraggio.

Risultati

Nel nostro studio l'età media delle donne (91,9% di origine italiana) è stata di 36,5+/- 4,30anni. Il numero medio di aborti di ogni donna è stato di 2,6 +/-0,88 e l'86,4% degli aborti si è verificato nel primo trimestre.

154 coppie su 221 hanno seguito il protocollo diagnostico-terapeutico fino alla sua conclusione.

Le categorie diagnostiche in cui sono state suddivise le donne sono le seguenti:

- Sine causa: 30,6% (n=67)
- Patologie emocoagulative: 27,9% (n=61)
- Patologie tiroidee: 6,4% (n=14)
- Alterazioni ormonali: 1,4% (n=3)
- Fattore maschile: 2,3% (n=5)

- Alterazioni genetiche: 3,7% (n=8)
- Presenza di autoanticorpi: 2,3% (n=5)
- Iperprolattinemia: 1,8% (n=4)
- PCO: 4,1% (n=9)
- Drop out: 8,14% (n=18)
- n totale (221)

Delle 154 coppie che hanno seguito il percorso diagnostico e terapeutico eseguendo i monitoraggi, il 61,3% (n=95) ha ottenuto una gravidanza. La percentuale di aborto è risultata molto più bassa rispetto a quella stimata in base al rischio ed è stata del 17%.

E' stato inoltre analizzato anche l'outcome ostetrico nei diversi gruppi e interesse particolare anche all'andamento avuto nei casi di unexplained

Conclusioni: Questo studio mostra l'importanza di una sistematica e accurata gestione diagnostica e terapeutica delle coppie poliabortive, in cui occorre dove possibile individuare la causa e correggerla. Inoltre il nostro protocollo finalizzato a migliorare la fase follicolare e supportare quella luteale è risultato particolarmente interessante nel ridurre il rischio di abortività . Verosimilmente ed in particolare nell' abortività inspiegata questo supporto crea un migliore milieu sia per l'ottimale maturazione ovocitaria che per l'impianto. Questo protocollo rappresenta una delle prime segnalazioni in letteratura, dimostrandosi efficace .

Bibliografia

1. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetricians-Gynecologists. Management of recurrent early pregnancy loss. 24; 2001: 541-552
2. Brigham S, Colon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurring miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14: 2868-2871
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of Couples with Recurrent Miscarriage. *Guideline No.17* Revised May 2003
4. Stephenson M, Kutteh W Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clinical obstetrics and gynaecology* 2007; 50: 132-145
5. Foschi F, Diani F, Cardini E, Zanoni G, Caramaschi P. Celiac disease and spontaneous abortion. *Minerva Ginecol* 2002; 54: 151-159 (abstract)
6. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, Kutteh WH, Laird SM, Li TC, van der Ven K. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005; 83(4): 821-839
7. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21: 2216-2222
8. Rai R, Baclos M, Baxter N, Chilcott I, Sieve Smith L. Recurrent miscarriage-an aspirin a day? *Hum Reprod* 2000; 15: 2220-23
9. Stephenson M, Kutteh W Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clinical obstetrics and gynaecology* 2007; 50: 132-145

Ovarian hyperstimulation and risk of recurrence

Maria Elisabetta Coccia, MD, PhD, Francesca Rizzello, MD

Department of Gynaecology, Perinatology and Human Reproduction, University of Florence, Florence, Italy

Introduction

Endometriosis affects 5%–10% of women during reproductive age and produces symptoms including dysmenorrhoea, deep dyspareunia, and chronic pelvic pain (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006).

There is evidence of a close relationship between endometriosis and ovarian hormone levels. Signs and symptoms are rarely observed before menarche and usually regress after menopause, conditions of oestrogen excess have been reported to exacerbate endometriosis, consequently traditional medical treatments aim to decrease ovarian production of oestradiol (Brandenberger AW et al., 1999).

The recurrence rate in women who undergo conservative surgery for endometriosis ranges from 2% to 51% (Meuleman C et al. 2009; Parazzini F et al., 2005; Cheong Y et al., 2008)

Early studies suggested that 30% to 50% of women with endometriosis are infertile (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2006). Frequently, infertile women with a history of endometriosis are submitted to Assisted Reproductive Technology (ART) in order to conceive. Controlled ovarian hyperstimulation (COH) for ART produces a high level of oestradiol for short periods of time that could induce the growth of endometriotic implants.

There is little data regarding recurrence risks in patients with infertility-associated-endometriosis who are submitted to COH. This study attempts to answer the question as to whether patients with a previous history of endometriosis, when submitted to COH for ART, are exposed to a higher recurrence risk when compared with a control group of women never submitted to COH.

Materials and Methods

A retrospective cohort study was conducted on 592 patients submitted to laparoscopy for endometriosis between March 1993 and November 2007 in the Department of Gynaecology, Perinatology and Human Reproduction at the University of Florence, Italy.

The criteria for inclusion in the study were: patients undergoing their first laparoscopy for endometriosis; histologically confirmed diagnosis of endometriosis; infertility diagnosed either before or after laparoscopy; and at least once a year periodic clinical and transvaginal ultrasound (TV-US) follow-ups following surgery.

During follow-ups we evaluated the patient's clinical history, symptoms at the time of the first surgery, TV-US findings, and reproductive outcome.

Data was analysed and compared on the basis of ART treatments: patients deciding to undergo ART after laparoscopy were considered the study group; whereas the control group consisted in women not submitting to ART. Women who chose to attempt ART after surgery but were diagnosed with recurrent endometriosis before ART cycles, were included in the control group.

Moreover, results were stratified considering the stage of endometriosis and the presence of pain before undergoing the first surgery.

Endometriosis was staged according to the revised American Society for Reproductive Medicine criteria (r-ASRM) (American Society for Reproductive Medicine, 1997). Presence of pain (dysmenorrhoea, dyspareunia or chronic pelvic pain) before surgery was defined on the basis of a Visual Analogue Scale (VAS) measurement superior to 5 cm. The institution does not claim the board approval for this retrospective study.

Recurrence was defined as the presence of endometriotic cysts or nodules observed during a TV-US. In particular, an ovarian endometrioma was characterized by a persistent circular homogeneous, hypoechoic 'tissue' without papillary proliferations and with a clear demarcation from the ovarian parenchyma (Mais V et al, 1993; Guerriero S et al, 1995; Volpi E et al, 1995; Alcazar JL et al, 1997; Ubaldi F et al, 1998; Patel MD et al, 1999). Deep endometriosis implants, in particular rectosigmoid and rectovaginal septum involvement, were suspected from the presence of hypoechoic linear thickening or nodules/masses with or without regular contours which had thin band-like echoes departing from the centre of the mass that were defined as 'Indian head dress' (Bazot M et al, 2003; Guerriero S et al, 2008).

Statistical analyses were performed using a t test for parametric data or an χ^2 test for categorical data. Since life table analysis is a method that allows the time of follow-up to be taken into account, we estimated the differences in cumulative recurrence rates of endometriosis between groups according to the Kaplan–Meier method. The time of entry into the study was the date of primary surgery for both control and study groups. If the patient had received an additional treatment with GnRH analogues immediately after the surgery, the time of entry into the study was delayed 1 month after the last injection of GnRH analogues. The time in which patients left the study was considered either the time at which recurrence was diagnosed, or the conclusive follow-up visit date. Statistical differences between the curves were calculated using the log-rank test.

A p value < 0.05 was considered to be statistically significant. All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences software, version 13 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Overall, 177 patients satisfied the criteria and were included in the study. One-hundred sixteen (65.5%) women were submitted to ovarian cystectomy for ovarian endometriomas, 80 monolateral, 36 bilateral (mean diameter 35.3 ± 16.3 mm). In 9 cases (5.1%), ovarian endometriosis was associated with recto-vaginal nodules. The remaining 61 patients showed peritoneal lesions and/or adhesions.

In the long-term follow-up examinations (mean time 6.9 ± 4.1 years, range 1-15 years), 90 women decided to undergo ART treatment after surgery (the study group) and 87 never underwent ART during the follow-up period (the control group). In the study group, 20 patients were submitted to both IUI (1-6 cycles) and IVF (1-6 cycles). Thirty-six were treated with IVF only and 34 with IUI. Patients' characteristics in the study and control groups are shown in Table 1.

Table 1: Patients characteristics are shown for women in the study group (those who were submitted to ART after surgery) and in the control group (those who were never submitted to ART).

	ART post-surgery (n. 90)	No ART (n. 87)	P
<i>Mean age at surgery (mean \pm SD)</i>	33.7 ± 4.3	33.2 ± 5	0.502
<i>Mean follow-up duration, months (mean \pm SD)</i>	68.9 ± 41.8	73.2 ± 53.3	0.549
<i>Duration of infertility, years (mean \pm SD)</i>	4.7 ± 3	2.8 ± 1.9	0.001
<i>Stage I-II (Num.)</i>	35 (38.9%)	20 (23%)	0.022
<i>Stage III-IV(Num.)</i>	55 (61.1%)	67 (77%)	
<i>Patients with pain(Num.)</i>	50 (55.6%)	60 (69%)	0.066
<i>Pregnancies (Num.)</i>	49 (55.1%)	47 (54%)	1
<i>ART pregnancies (Num.)</i>	33 (36.7%)	-	-

In the long-term follow-up examinations, we observed a total of 40 (22.6%) recurrences throughout TV-US. Eighteen (20%) were observed in patients submitted to ART while 22 (25.3%) were observed in the control group.

A second surgery was performed in 15 women (37.5%) with TV-US recurrence. Two of these women were in the ART group (2.2%) and 13 were in the control group (14.9%, $p=0.002$). In all our cases, surgeries confirmed previous ultrasound findings. Six patients experiencing recurrence (15%) followed a medical treatment, while 19 (47.5%) did not receive any treatment.

The recurrent lesions observed were mostly ovarian cysts (n.19, 47.5%), ovarian nodules (n.15, 37.5%), and cases of deep rectovaginal endometriosis (n.6, 15 %). Small hypoechoic nodules were mainly observed in women who underwent ART after laparoscopy, while ovarian endometriomas were observed in women in the control group.

Most recurrences were observed in the first 2 years following surgery (22 recurrences, representing a rate of 55%). The overall cumulative recurrence rate was 35.2%, while the cumulative recurrence rates in the study and control groups were 28.6% and 37.9%, respectively ($p=0.471$).

The mean time for recurrence was similar in both groups (39.3 ± 31.6 in the ART group and 38.8 ± 43 in the control group, $p=0.964$).

We studied a possible link between recurrence risk and the type of ART technique performed but no association was found (6, 17.6% recurrences in 34 patients submitted to IUI only; 5, 25%, in 20 submitted to both IVF and IUI; 7, 19.4%, among 36 after IVF only). In addition, the number of cycles performed did not show any significant association with risk of recurrences. Women with recurrence underwent a number of IUI and IVF cycles (2.5 ± 0.7 IUI cycles and 1.8 ± 1.3 IVF cycles respectively) comparable to that of women who did not show recurrences (3.04 ± 1.4 IUI cycles and 2.3 ± 1.5 IVF cycles respectively) ($P=0.25$ and $P=0.21$).

In an additional analysis, recurrence rates were stratified considering the stage of endometriosis and the presence/absence of pelvic pain before laparoscopy. Table 2 shows the results of this analysis.

Recurrences were significantly higher in patients with moderate-severe stages of the disease in both groups (15, 27.3% in the ART group and 21, 31.3%, in the control group) with an estimated mean delay of 37.9 ± 39.4 months in stages III-IV and 51.5 ± 15.3 in stages I-II ($p=0.494$).

One-hundred and ten women suffered from pelvic (chronic pelvic pain, dysmenorrhoea, or dyspareunia) at the time of the first laparoscopy. Mean VAS as scored by patients before the first surgery was: chronic pelvic pain 7.7 ± 1.2 (29 patients), dysmenorrhoea 8.4 ± 1.3 (92 patients), dyspareunia 7.6 ± 1.2 (20 patients). The stratified analysis for pelvic pain at the time of surgery did not show any differences. Furthermore, in both ART and control groups, the mean time surgery-

recurrences was shorter in women with pelvic pain in comparison to asymptomatic patients (32.2 ± 35.5 months vs 56.9 ± 39.5 months respectively, $p = 0.065$).

ART post-surgery					Control group				
	Patients	Recurrences		P		Patients	Recurrences		P
	n.	n.	%			n.	n.	%	
Total	90	18	(20%)	-		87	22	(25.3%)	-
Stages I-II	35	3	(8.6)	0.031	Stages I-II	20	1	(5%)	0.017
Stages III-IV	55	15	(27.3%)			Stages III-IV	67	21	
Pelvic pain	50	13	(26%)	0.185	Pelvic pain	60	16	(26.7%)	0.861
No pelvic pain	40	5	(12.5%)			No pelvic pain	27	6	

Table 2: Recurrences stratified on the basis of pelvic pain and the stages of endometriosis.

Discussion

Endometriosis is a chronic disease, and recurrence rates after the first surgery is estimated to range from approximately 2 to 51% (Meuleman C et. Al 2009; Parazzini F et al., 2005; Cheong Y et al., 2008).

An association between endometriosis and infertility is reported in literature. With the large diffusion of ART, a growing number of infertile women with a history of endometriosis attempt this treatments. In a previous study, after integrated laparoscopy-IVF approach, we obtained a pregnancy rate of 56.1% which is significantly higher than the 37.4% that was observed after surgery only. We concluded that in patients with endometriosis-associated infertility, surgery followed by IVF is more effective than surgery alone (Coccia ME et al., 2008).

During COH for ART, the risks of recurrence and/or worsening of endometriosis could be higher due to elevated oestradiol levels induced. Although several papers about endometriosis have been

published in recent years, long term data regarding recurrence risk rates in infertile women subsequently to ART are scarce.

In the current study , we carried out long-term follow-up examinations (lasting from 1 -15 years) during which 75.7% women were followed-up for more than 2 years and 68.9% for more than 4 years. We observed a total of 40 (22.6%) recurrences as indicated in TV-US, 18 (20%) in patients submitted to ART and 22 (25.3%) in the control group.

Patients with severe stages of the disease were more likely to have a recurrence in both ART and control groups. Furthermore, patients with pelvic pain at the time of their first surgery for endometriosis seemed more likely to develop recurrence in a briefer time span. However, no differences were found between the two groups when each one was stratified based upon the stage of endometriosis and the presence of pelvic pain before surgery.

Out of 177 patients included in the study, 15 (19.5%) were submitted to a second surgery during the follow-up. Two of these patients were from the ART group and 13 were from the control group. In a recent study evaluating reoperation rates over a 10-year period, 51% of patients underwent an additional operation after the initial surgery (Cheong Y et al., 2008). In the present study, there was a noticeable reduction of reoperation rates. This could be explained by the fact that our study selected women with subfertility problems who subsequently achieved pregnancy.

Therefore results of our study may be reassuring for patients with infertility-related endometriosis who decide to attempt ART after surgery. The most important prognostic factors for this recurrent disease seem to be the stage of endometriosis and the degree of pain at the time of first laparoscopic treatment.

References

1. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG, Aboulghar MM (2003). The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 188(2):371-5.
2. Alcazar JL, Laparte C, Jurado M, Lopez-Garcia G (1997). The role of transvaginal ultrasonography combined with color velocity imaging and pulsed Doppler in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril* 67:487–91.
3. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 (1997). *Fertil Steril* 67:817–21.
4. Anaf V, El Nakadi I, Simon P, Englert Y, Peny MO, Fayt I, Noel JC (2000). Sigmoid endometriosis and ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 15(4):790-4.

5. Bazot M, Detchev R, Cortez A, Amouyal P, Uzan S, Daraï E (2003). Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison. *Hum Reprod.* 18(8):1686-92.
6. Brandenberger AW, Lebovic DI, Tee MK, Ryan IP, Tseng JF, Jaffe RB, Taylor RN (1999). Oestrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta isoforms in normal endometrial and endometriosis-derived stromal cells. *Mol Hum Reprod.* 5(7):651-5.
7. Busacca M, Chiaffarino F, Candiani M, Vignali M, Bertulesi C, Oggioni G, Parazzini F (2006). Determinants of long-term clinically detected recurrence rates of deep, ovarian, and pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 195(2):426-32.
8. Cheong Y, Tay P, Luk F, Gan HC, Li TC, Cooke I (2008). Laparoscopic surgery for endometriosis: How often do we need to re-operate? *J Obstet Gynaecol.* 28(1):82-5.
9. Coccia ME, Rizzello F, Cammilli F, Bracco GL, Scarselli G (2008). Endometriosis and infertility Surgery and ART: An integrated approach for successful management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 138(1):54-9.
10. D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S (2006).. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril.* 86(2):283-90.
11. Guerriero S, Ajossa S, Gerada M, Virgilio B, Angioni S, Melis GB (2008). Diagnostic value of transvaginal 'tenderness-guided' ultrasonography for the prediction of location of deep endometriosis. *Hum Reprod.* 23(11):2452-7.
12. Guerriero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Labate F, Melis GB. (1995) The role of endovaginal ultrasound in differentiating endometriomas from other ovarian cysts. *Clin Exp Obstet Gynecol* 22:20–2.
13. Mais V, Guerriero S, Ajossa S, Angiolucci M, Paoletti AM, Melis GB (1993). The efficiency of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril* 60,776-80.
14. Meuleman C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Beks N, D'Hooghe T (2009). Outcome after multidisciplinary CO2 laser laparoscopic excision of deep infiltrating colorectal endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 18(2):282-9.
15. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S (2002). A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 20(6):630-4
16. Parazzini F, Bertulesi C, Pasini A, Rosati M, Di Stefano F, Shonauer S, Vicino M, Aguzzoli L, Trossarelli GF, Massobrio M, et al.; Gruppo Italiano di Studio Endometriosi (2005).

Determinants of short term recurrence rate of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*;121(2):216-9.

17. Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson SD, Filly RA (1999). Endometriomas: diagnostic performance of US. *Radiology* 210:739–45.
18. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2006). Endometriosis and infertility. *Fertil Steril.* 86(5 Suppl):S156-60.
19. Renier M, Verheyden B, Termote L (1995). An unusual coincidence of endometriosis and ovarian stimulation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*63(2):187-9.
20. Soliman NF, Hillard TC (2006). Hormone replacement therapy in women with past history of endometriosis. *Climacteric.* 9(5):325-35.
21. Ubaldi F, Wisanto A, Camus M, Tournaye H, Clasen K, Devroey P (1998). The role of transvaginal ultrasonography in the detection of pelvic pathologies in the infertility workup. *Hum Reprod* 13:330–3.
22. Volpi E, De Grandis T, Zuccaro G, La Vista A, Sismondi P (1995). Role of transvaginal sonography in the detection of endometriomata. *J Clin Ultrasound* 23,163–7.